

Rec'd PCT/PTO 18 MAR 2005

PCT/JP03/12320

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.11.03

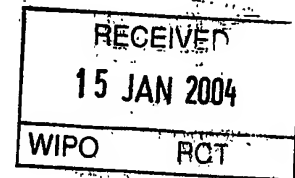
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 2 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 8 3 4 2 8
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 8 3 4 2 8]

出 願 人 住 友 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

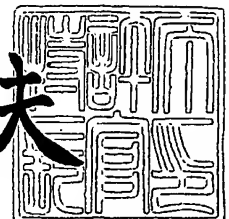


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月 2 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 133018
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D473/16
A61K031/52

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社 ジャパンエナジー内

【氏名】 磯部 義明

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社 ジャパンエナジー内

【氏名】 高久 春雄

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社 ジャパンエナジー内

【氏名】 荻田 晴久

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式会社 ジャパンエナジー内

【氏名】 戸辺 雅則

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 栗本 歩

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 荻野 哲広

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 藤田 一司

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000231109

【氏名又は名称】 株式会社ジャパンエナジー

【代理人】

【識別番号】 100121588

【弁理士】

【氏名又は名称】 五十部 穰

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205876

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

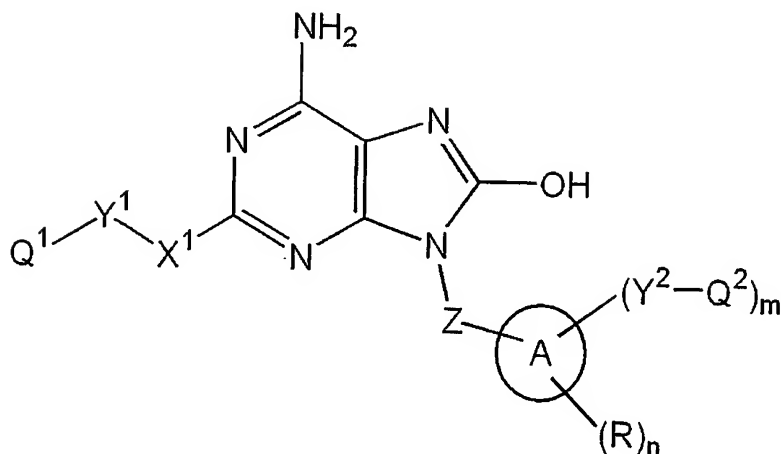
【発明の名称】 新規アデニン化合物及びその用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) :

【化 1】



〔式中、

環Aは6～10員の単環性もしくは二環性の芳香族炭素環、又は0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは二環性の芳香族複素環を表し、

nは0～2の整数を表し、

mは0～2の整数を表し、

Rは、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基を表し、nが2を表す場合Rは同一もしくは異なってもよく、

X¹は酸素原子、硫黄原子、NR¹ (R¹は水素原子又はアルキル基を表す。)

又は単結合を表し、

Y¹は、単結合又はオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、

Y²は、単結合、アルキレン、オキシアルキレン、シクロアルキレン、オキシシクロアルキレン、又は置換もしくは無置換の1～2個の窒素原子、酸素原子、及

び硫黄原子（該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。

）から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環性の5～7員の飽和複素環の2価基を表し、

Zはアルキレンを表し、

Q^1 は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、又は以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

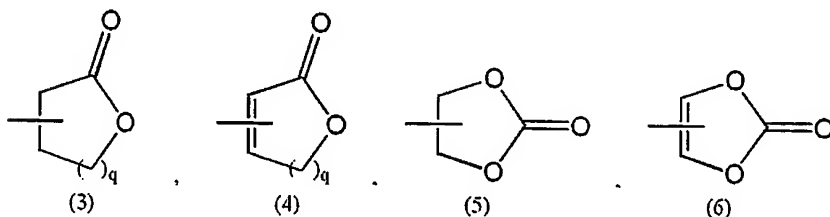
Q^2 は、以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

mが0を表す場合 Q^1 は前記置換基を表し、

mが2を表す場合 ($Y^2 - Q^2$) は同一もしくは異なってもよい。

置換基群： $-COOR^{10}$ ； $-COSR^{10}$ ； $-OCOOR^{10}$ ； $-OCOR^{10}$ ； $-CONR^{11}R^{12}$ ； $-OCONR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{10} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表し、 R^{11} 及び R^{12} は独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、あるいは R^{11} 及び R^{12} が隣接する窒素原子と共に結合して、5～7員の含窒素複素環を形成していてもよい。）；及び、以下の式（3）～（6）：

【化2】



（式中、qは0～3の整数を表す。）から選択されるいずれかの基。]

で表されるアデニン化合物、それらの互変異性体、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤。

【請求項2】

一般式（1）において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COOR^{10}$ 、

$-\text{COSR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCOOR}^{10}$ 又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ を表すことを特徴とする、請求項1に記載の局所投与用薬剤。

【請求項3】

一般式(1)において、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、1又は複数の置換基であることを特徴とする、請求項1又は2に記載の局所投与用薬剤。

【請求項4】

一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表す、請求項1～3のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項5】

一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-\text{COOR}^{10}$ を表す、請求項4に記載の局所投与用薬剤。

【請求項6】

一般式(1)において、 R^{10} が水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基であり、mが1を表すことを特徴とする、請求項5に記載の局所投与用薬剤。

【請求項7】

一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が炭素数1～3の直鎖アルキレンを表し、 Q^2 が $-\text{COOR}^{10}$ を表し、mが1を表すことを特徴とする、請求項4に記載の局所投与用薬剤。

【請求項8】

一般式(1)において、mが0を表し、 Y^1 が炭素数1～6のオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、 Q^1 が $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{COSR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCOOR}^{10}$ 、又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ を表すことを特徴

とする、請求項 4 に記載の局所投与用薬剤。

【請求項 9】

一般式 (1) において、 X^1 が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。) を表す、請求項 1～8 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項 10】

一般式 (1) において、 X^1 が単結合を表し、 Y^1 がオキシ基で置換されていてもよい炭素数 1～4 のアルキレンを表す請求項 1～4 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

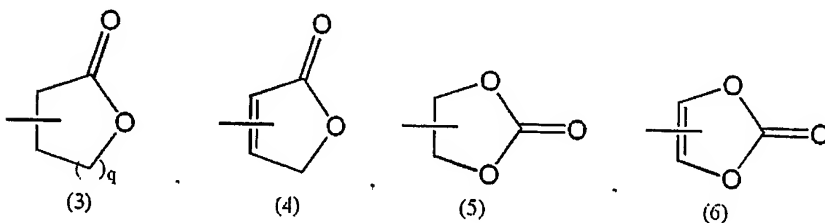
【請求項 11】

R が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表すことを特徴とする請求項 1～10 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項 12】

一般式 (1) において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、以下の式 (3)～(6) :

【化 3】



(式中、 q は 0～3 の整数を表す。)

から選択される任意の置換基を表すことを特徴とする、アデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 13】

一般式 (1) において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、又は $-OCONR^{11}R^{12}$ を表すことを特徴とする、アデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 14】

一般式 (1) において、Z がメチレンを表し、環 A がナフタレン環を表す、アデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 15】

一般式 (1) において、Z がメチレンを表し、環 A が 0 ～ 2 個の窒素原子、0 もしくは 1 個の酸素原子、及び 0 もしくは 1 個の硫黄原子から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員の単環性もしくは 2 環性の芳香族複素環で表されることを特徴とするアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 16】

一般式 (1) において、環 A における芳香族複素環がフラン環、チオフェン環、又はピリジン環である、請求項 15 に記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 17】

一般式 (1) において、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数 1 ～ 5 のアルキレンを表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表し、m が 1 を表すことを特徴とする請求項 15 又は 16 に記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 18】

一般式 (1) において、 Y^2 が単結合を表す、請求項 17 に記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 19】

一般式 (1) において、m が 0 を表し、 Y^1 が炭素数 1 ～ 6 のオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、 Q^1 が $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCCOOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$ を表すことを特徴とする請求項 15 又は 16 に記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 20】

一般式 (1) において、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸

基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、1又は複数の置換基であることを特徴とする、請求項12～19のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項21】

Rが水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表すことを特徴とする請求項12～20のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項22】

一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、Q¹が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、Y¹が炭素数1～5のアルキレンを表し、Y²が単結合を表し、Q²が-COOR¹⁰を表し、R¹⁰がアミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基であり、mが1を表すことを特徴とするアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項23】

一般式(1)において、Xが酸素原子、硫黄原子又はNR¹(R¹は水素原子又はアルキル基を表す。)を表すことを特徴とする、請求項12～22のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩。

【請求項24】

請求項12～23のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項25】

請求項12～23のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項26】

請求項12～23のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

【請求項27】

請求項 12～23 のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤又は予防剤。

【請求項 28】

請求項 12～23 のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤又は予防剤。

【請求項 29】

アレルギー性疾患が喘息又はアトピー性皮膚炎である、請求項 28 に記載の治療剤又は予防剤。

【請求項 30】

請求項 12～23 のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤又は予防剤。

【請求項 31】

請求項 12～23 のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤。

【請求項 32】

ウイルス性疾患、皮膚疾患、又はアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤であることを特徴とする請求項 1～11 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項 33】

アレルギー性疾患が喘息である、請求項 32 に記載の局所投与用薬剤。

【請求項 34】

アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である、請求項 32 に記載の局所投与用薬剤。

【請求項 35】

一般式 (1) の化合物が、血清中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、請求項 1～11、又は 31～34 のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項 36】

一般式(1)の化合物が、肝臓S9中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、請求項1～11、又は31～34のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【請求項 37】 一般式(1)の化合物を局所投与された後の、血中インターフェロン濃度が、10 IU/ml以下であることを特徴とする、請求項1～11、又は31～34のいずれかに記載の局所投与用薬剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、ウイルス性疾患、又はアレルギー性疾患等の治療剤・予防剤として有用な、新規アデニン化合物に関するものである。

【0002】**【従来の技術】**

インターフェロンは、哺乳動物の免疫系において重要な役割を果たしている内在性蛋白質であり、生体の非特異的防御機構の一翼を担うのみならず特異的防御機構へも大きく関与する。実際に、インターフェロンは、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患等の治療剤として臨床現場で用いられている。該インターフェロンの生合成を誘導する低分子有機化合物(インターフェロン誘導剤)は、次世代のインターフェロン剤として開発されつつあり、イミダゾキノリン誘導體(特許文献1)及びアデニン誘導體(特許文献2及び特許文献3)等が挙げられ、例えばイミダゾキノリン誘導體であるイミキモドは性器疣を対象とした外用の抗ウイルス剤として臨床現場で使用されている。

ところで、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているT細胞は、Th1細胞とTh2細胞の2種類に分類されるが、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4(IL-4)およびインターロイキン-5(IL-5)などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー疾患の治療剤となることが期待できる。

これらの誘導體は、インターフェロン誘導活性と共に、インターロイキン-4(

IL-4) 及びインターロイキン-5 (IL-5) の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

しかしながら、前記イミキモドは経口投与により低血圧や嘔吐、インフルエンザ用症状、血小板減少等の副作用があることが報告されており、これら誘導体を抗アレルギー薬として用いるには、インターフェロン誘導活性に基づくインフルエンザ様症状等の副反応 (adverse-effect) が問題になることが懸念される。

【特許文献 1】

欧州特許出願公開第145340号明細書

【特許文献 2】

国際公開第98/01448号パンフレット

【特許文献 3】

国際公開第99/28321号パンフレット

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応を抑制することを特徴とする局所投与用薬剤を提供することにある。すなわち、局所投与した場合、速やかに代謝され低活性物質に変化することを特徴とする新規アデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、全身性の生理作用が軽減された、ウイルス性疾患、癌もしくはアレルギー性疾患等の治療又は予防に用いられる局所投与用薬剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、喘息等の疾患に有用な、噴霧剤等として外用に用いた場合、投与局所で強い効果を発揮し、かつ全身性の副効果を示さないアレルギー性疾患等の免疫疾患治療剤又は予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、驚くべきことに、本発明のアデニン化合物が、局所投与によって、病態モデル動物に対して薬効を示し、かつ投与局所または体内で速かに代謝されて低活性物質に変化するという特徴を有することを見出した。すなわち、本発明の化合物は、全身性の生理作

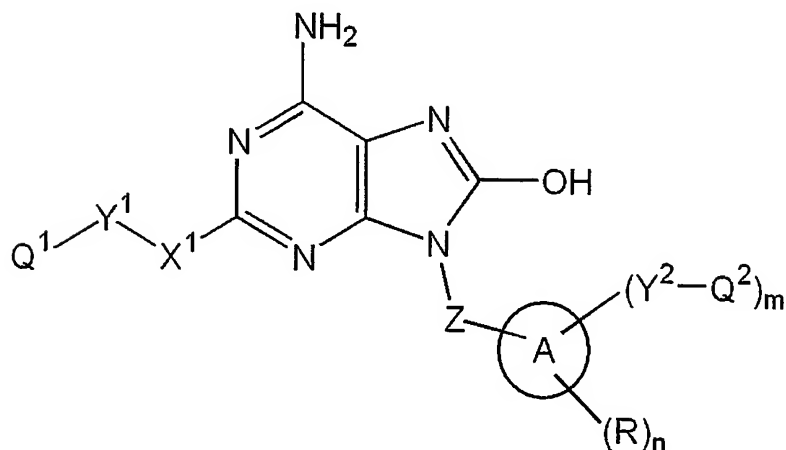
用が軽減された、ウイルス性疾患、癌及びアレルギー性疾患等の治療剤又は予防剤として有効である。本発明は上記の知見を元に完成するに至ったものである。

【0005】

すなわち、本発明は、

[1] 一般式 (1) :

【化4】



[式中、

環Aは6～10員の単環性もしくは二環性の芳香族炭素環、又は0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは二環性の芳香族複素環を表し、

nは0～2の整数を表し、

mは0～2の整数を表し、

Rは、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基を表し、nが2を表す場合Rは同一もしくは異なってもよく、

X¹は酸素原子、硫黄原子、NR¹ (R¹は水素原子又はアルキル基を表す。) 又は単結合を表し、

Y¹は、単結合又はオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、

Y²は、単結合、アルキレン、オキシアルキレン、シクロアルキレン、オキシシクロアルキレン、又は置換もしくは無置換の1～2個の窒素原子、酸素原子、及

び硫黄原子（該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。

）から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環性の5～7員の飽和複素環の2価基を表し、

Zはアルキレンを表し、

Q^1 は、水素原子、水酸基、又はアルコキシ基、又は以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

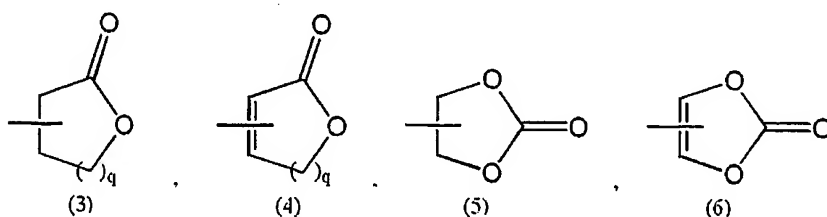
Q^2 は、以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

mが0を表す場合 Q^1 は前記置換基を表し、

mが2を表す場合 ($Y^2 - Q^2$) は同一もしくは異なってもよい。

置換基群： $-COOR^{10}$ ； $-COSR^{10}$ ； $-OCOOR^{10}$ ； $-OCOR^{10}$ ； $-CONR^{11}R^{12}$ ； $-OCONR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{10} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表し、 R^{11} 及び R^{12} は独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、あるいは R^{11} 及び R^{12} が隣接する窒素原子と共に結合して、5～7員の含窒素複素環を形成していてもよい。）；及び、以下の式（3）～（6）：

【化5】



（式中、qは0～3の整数を表す。）から選択されるいずれかの基。]

で表されるアデニン化合物、それらの互変異性体、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤、

[2] 一般式（1）において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 又は $-CONR^{11}$

R^{12} を表すことを特徴とする、[1]に記載の局所投与用薬剤、

[3] 一般式(1)において、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、1又は複数の置換基であることを特徴とする、[1]又は[2]に記載の局所投与用薬剤、

[4] 一般式(1)において、Zがメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表す、[1]～[3]のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[5] 一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表す、[4]に記載の局所投与用薬剤、

[6] 一般式(1)において、 R^{10} が水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基であり、mが1を表すことを特徴とする、[5]に記載の局所投与用薬剤、

[7] 一般式(1)において、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^1 が水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を表し、 Y^2 が炭素数1～3の直鎖アルキレンを表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表し、mが1を表すことを特徴とする、

[4]に記載の局所投与用薬剤、

[8] 一般式(1)において、mが0を表し、 Y^1 が炭素数1～6のオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、 Q^1 が $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$ を表すことを特徴とする、[4]に記載の局所投与用薬剤、

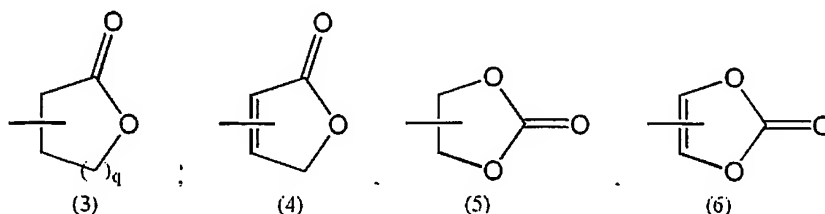
[9] 一般式(1)において、 X^1 が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す、[1]～[8]のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[10] 一般式(1)において、 X^1 が単結合を表し、 Y^1 がオキシ基で置換されていてもよい炭素数1～4のアルキレンを表す [1]～[4]のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[11] Rが水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表すことを特徴とする[1]～[10]のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[12] 一般式(1)において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、以下の式(3)～(6)：

【化6】



(式中、 q は0～3の整数を表す。)

から選択される任意の置換基を表すことを特徴とする、アデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[13] 一般式(1)において、 Q^1 及び Q^2 の少なくとも一方が、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$ を表すことを特徴とする、アデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[14] 一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがナフタレン環を表す、アデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[15] 一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aが0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環で表されることを特徴とするアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[16] 一般式(1)において、環Aにおける芳香族複素環がフラン環、チオフェン環、又はピリジン環である、[15]に記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[17] 一般式(1)において、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1～5のアルキレンを表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表し、 m が1を表すことを特徴とする[15]又は[16]に記載のアデニン化合物、

それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[18] 一般式(1)において、 Y^2 が単結合を表す、[17]記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[19] 一般式(1)において、 m が0を表し、 Y^1 が炭素数1~6のオキソ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、 Q^1 が $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$ を表すことを特徴とする[15]又は[16]に記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[20] 一般式(1)において、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 中のアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、及び置換もしくは無置換の複素環基からなる群より選択される、1又は複数の置換基であることを特徴とする、[12]~[19]のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[21] R が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子を表すことを特徴とする[12]~[20]のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[22] 一般式(1)において、 Z がメチレンを表し、環Aがベンゼン環を表し、 Q^1 が水素原子、水酸基又はアルコキシ基を表し、 Y^1 が炭素数1~5のアルキレンを表し、 Y^2 が単結合を表し、 Q^2 が $-COOR^{10}$ を表し、 R^{10} がアミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基であり、 m が1を表すことを特徴とするアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[23] 一般式(1)において、 X が酸素原子、硫黄原子又は NR^1 (R^1 は水素原子又はアルキル基を表す。)を表すことを特徴とする、[12]~[22]のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩、

[24] [12]~[23]のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[25] [12] ~ [23] のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

[26] [12] ~ [23] のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤、

[27] [12] ~ [23] のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤又は予防剤、

[28] [12] ~ [23] のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤又は予防剤、

[29] アレルギー性疾患が喘息又はアトピー性皮膚炎である、[28]に記載の治療剤又は予防剤、

[30] [12] ~ [23] のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤又は予防剤、

[31] [12] ~ [23] のいずれかに記載のアデニン化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤、

[32] ウイルス性疾患、皮膚疾患、又はアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤であることを特徴とする [1] ~ [11] のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[33] アレルギー性疾患が喘息である、[32]に記載の局所投与用薬剤、

[34] アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である、[32]に記載の局所投与用薬剤、

[35] 一般式(1)の化合物が、血清中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、[1] ~ [11]、又は [31] ~ [34] のいずれかに記載の局所投与用薬剤、

[36] 一般式(1)の化合物が、肝臓S9中半減期が1時間以下であることを特徴とする化合物である、[1] ~ [11]、又は [31] ~ [34] のいずれ

かに記載の局所投与用薬剤、

[37] 一般式(1)の化合物を局所投与された後の、血中インターフェロン濃度が、 10 IU/ml 以下であることを特徴とする、[1]～[11]、又は[31]～[34]のいずれかに記載の局所投与用薬剤、に関するものである。

【0006】

【本発明の実施の形態】

以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を表し、特に好ましくはフッ素、または塩素である。

「アルキル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、又はデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

【0007】

「シクロアルキル基」としては、3～8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、又はシクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

【0008】

「アルコキシ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、又はデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

【0009】

「アルケニル基」としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～8の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルエテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、又は1-オクテニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2～4のアルケニル基が挙げられる。

【0010】

「シクロアルケニル基」としては、1または2個の2重結合を有する3～8員の単環性のシクロアルケニル基が挙げられ、具体的にはシクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基、又はシクロオクテニル基が挙げられる。

【0011】

「アルキニル基」としては、1または2個の3重結合を有する炭素数2から

8の直鎖状または分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、5-ペンチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2~4のアルキニル基が挙げられる。

【0012】

「アリール基」としては、フェニル基、1-ナフチル基、又は2-ナフチル基が挙げられる。

「複素環基」としては、芳香族複素環基又は脂肪族複素環基が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、0~3の窒素原子、0~1の酸素原子、0~1の硫黄原子から選択される1~3のヘテロ原子を含む、5~10員の、単環性もしくは2環性の芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、又はオキサゾリル基等が挙げられる。ここで該芳香族複素環基における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。

「脂肪族複素環基」としては、0~3の窒素原子、0~1の酸素原子、0~1の硫黄原子から選択される1~3のヘテロ原子を含む、5~8員の、単環性の脂肪族複素環基が挙げられる。具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキソチオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基等が挙げられる。ここで該脂肪族複素環基における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。

【0013】

「アルキレン」としては、炭素数1~6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレ

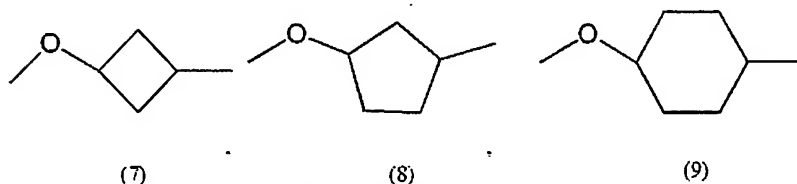
ン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルトトラメチレン、又は3-メチルペンタメチレン等を例示することができる。

「オキシアルキレン」としては、炭素数1~6の直鎖状もしくは分枝状のオキシアルキレンが挙げられる。具体的には、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_5-$ 、 $-O(CH_2)_6-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_2CH_3)-$ 、 $-O-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、又は $-OCH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ で表される二価基等を例示することができる。

「シクロアルキレン」としては、4~7員の単環性のシクロアルキレンが挙げられ、具体的には、1,3-シクロブタンジイル、1,3-シクロペンタンジイル、1,3-シクロヘキサンジイル、1,4-シクロヘキサンジイル、1,3-シクロヘプタンジイル、又は1,5-シクロヘプタンジイル等を例示することができる。

「オキシシクロアルキレン」としては、4~7員の単環性のオキシシクロアルキレンが挙げられ、具体的には、以下の式(7)~式(9)：

【化7】



からなる群より選択される任意の二価基が挙げられる。

【0014】

環Aにおける「6~10員の単環性もしくは二環性の芳香族炭素環」としては、ベンゼン環又はナフタレン環が挙げられる。

環Aにおける「0~2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~10員の単環性もしくは二環性の芳香族複素環」としては、ピロール環、ピリジン環、フラ

ン環、チオフェン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾチアゾール環、又はプリン環が挙げられる。該芳香族複素環は、好ましくはピリジン環、フラン環、又はチオフェン環を表す。

【0015】

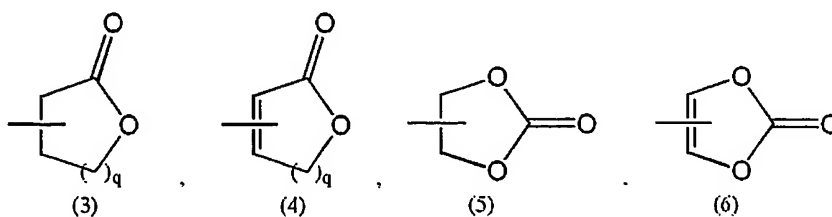
Y²における「1～2個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子（該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてよい。）から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環性の、5～7員の飽和含窒素複素環の二価基」としては、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル、モルホリンジイル、チオモルホリンジイル、1-オキソチオモルホリンジイル、1, 1-ジオキソチオモルホリンジイル等が挙げられ、任意の炭素原子もしくは窒素原子で、隣接する環A及びQ²と結合していてもよい。該飽和含窒素複素環の二価基として、好ましくは、1, 3-ピロリジンジイル、1, 4-ピペラジンジイル、1, 3-ピペラジンジイル、1, 4-ピペリジンジイル、1, 3-ピペリジンジイル、2, 4-モルホリンジイル、2, 4-チオモルホリンジイル、1-オキソ-2, 4-チオモルホリンジイル、又は1, 1-ジオキソ-2, 4-チオモルホリンジイルを例示することができる。

【0016】

Q¹又はQ²が以下の置換基群：

-COOR¹⁰；-COSR¹⁰；-OCOOR¹⁰；-OCOR¹⁰；-CONR¹¹R¹²；-OCONR¹¹R¹²（式中、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は前記と同義である。）；及び以下の式（3）～（6）：

【化8】



（式中、qは0～3の整数を表す。）

で表されるいずれかの基；

から選択される置換基を表す場合、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} におけるアルキル基、アルキニル基、又はアルケニル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基が挙げられる。

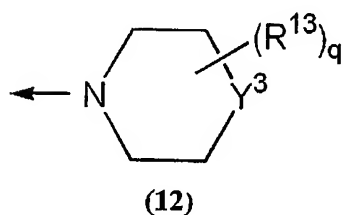
【0017】

前記置換もしくは無置換のアミノ基における置換基は、1又は2個のアルキル基を表すか、又は2個の置換基が隣接する窒素原子とともに結合して、5～7員の含窒素複素環を形成していてもよい。該含窒素複素環としては、下記の R^{11} と R^{12} が隣接する窒素原子とともに結合して形成する含窒素複素環と同じものが挙げられる。

【0018】

R^{11} 及び R^{12} が隣接する窒素原子と共に結合して形成する、5～7員の含窒素複素環としては、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、1,1-ジオキソチオモルホリン等が挙げられる。該含窒素複素環は、好ましくは式(12)：

【化9】



[式中、 Y^3 は、結合、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{14}-$ (R^{14} は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～4のアルキルスルホニル基を表す。)を表し、

q は0～4の整数を表し、

R^{13} は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、又は炭素数2～4のアルコキシカルボニル基を表す。]

で表される飽和含窒素複素環を表す。

【0019】

Q^1 又は Q^2 が前記置換基群から選択される任意の置換基を表す場合、好ましくは、 $-COOR^{10}$ 、 $-COSR^{10}$ 、 $-OCOOR^{10}$ 、又は $-CONR^{11}R^{12}$ を表し、更に好ましくは、 $-COOR^{10}$ を表す。

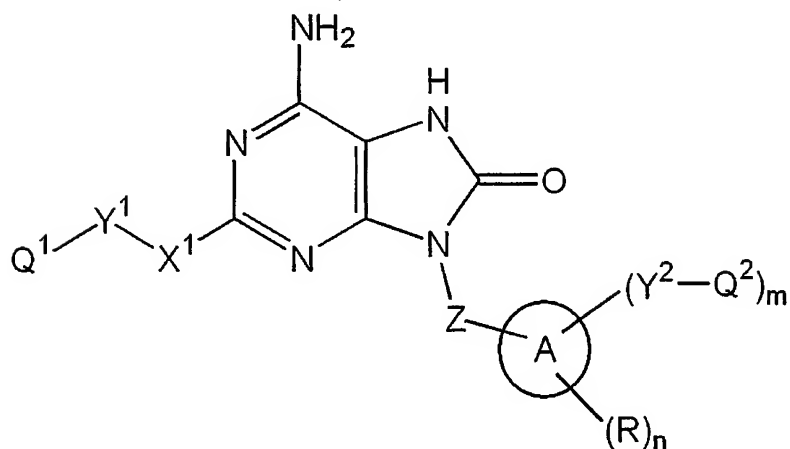
【0020】

本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、一般式(1)の化合物において不斉炭素ひとつ以上が存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、一般式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン誘導体はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、一般式(1')：

【化10】



[式中、環A、m、n、R、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、Z、 Q^1 、及び Q^2 は前記と同義である。]

で表されるオキソ体がある。

【0021】

薬学上許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン

酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、一般式(1)で表される化合物は、水和物、又はエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

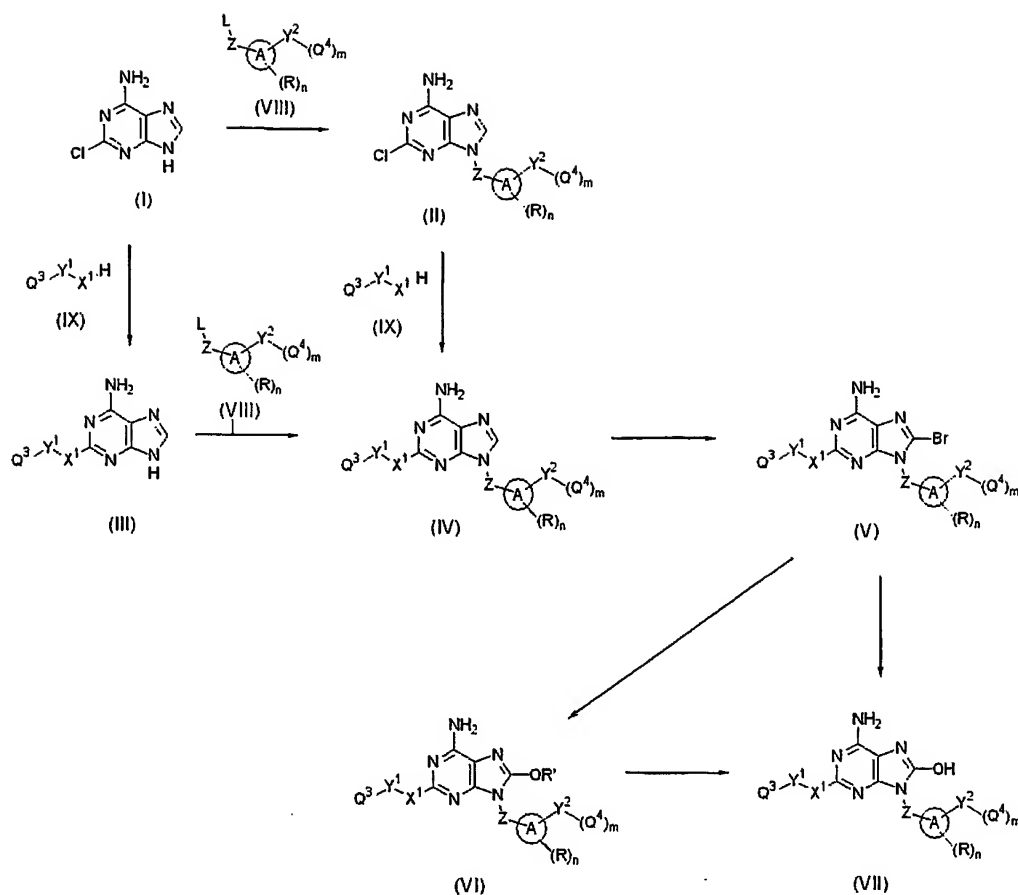
【0022】

一般式(1)の化合物は以下の製造方法で製造することができる。

一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

製造方法1

【化 11】



(式中、Q³はQ¹、カルボキシ基又は水酸基を表し、Q⁴はQ²、カルボキシ基又は水酸基を表し、Lは脱離基を表し、m、n、X¹、Y¹、Y²、Z、A、R、Q¹及びQ²は式(1)と同義である。)

化合物(II)は、化合物(I)と化合物(VIII)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は

例えば、約 0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0023】

化合物(IV)は、化合物(II)と化合物(IX)とを反応させることにより得ることができる。

Xが NR^1 の場合は、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

Xが酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

なお、化合物(I)から化合物(IV)を製造する工程において、上記と同様の方法で最初に化合物(III)を合成し、これを化合物(VIII)と反応させることにより化合物(IV)を得ることもできる。

化合物(V)は、化合物(IV)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、又はN-プロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、

又は二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約 0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VI)は、化合物(V)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させることにより得ることができる。

溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又は用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

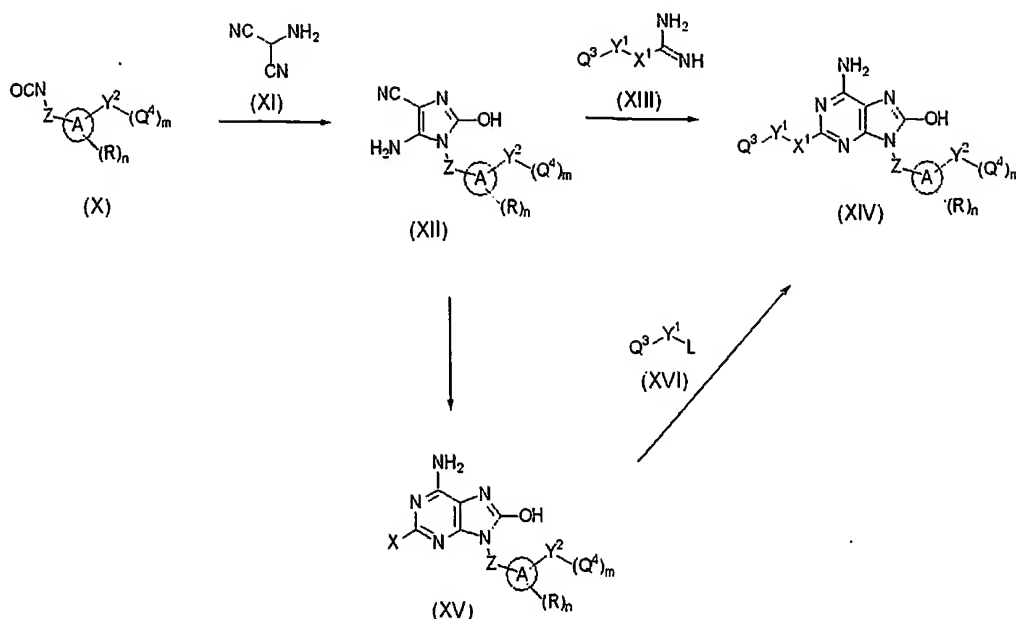
化合物(VII)は、化合物(VI)あるいは化合物(V)を酸性条件下で処理することにより得ることができる。

酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0024】

製造方法 2

【化12】



(式中、m、n、X¹、Y¹、Y²、A、R、Q¹、及びQ²は式(1)と同義であり、Xはアミノ基、水酸基、又はメルカプト基を表し、Lは脱離基を表す。)

化合物(XII)は、化合物(X)と化合物(XI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。化合物(XIV)は、化合物(XII)と化合物(XIII)とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属

炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

なお、化合物(XII)から化合物(XIV)を製造する工程において、化合物(XV)を合成し、化合物(XIV)を得ることもできる。

Xがアミノ基の場合、化合物(XV)は、化合物(XII)とグアニジンとを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xが水酸基の場合、化合物(XV)は、化合物(XII)と尿素とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アル

コキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xがメルカプト基の場合、化合物(XV)は、化合物(XII)とベンゾイルイソシアネートを塩基存在下または非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

ベンゾイルイソシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシドもしくはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0025】

化合物(XIV)は、化合物(XV)と化合物(XVI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸

化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0026】

製造方法3

上記式 (II) ~ 式 (XVI) において、 Q^3 又は Q^4 がカルボキシ基または水酸基である場合、当業者にとって公知の方法またはそれに準じた方法に従い、それぞれ Q^1 又は Q^2 に変換できる。該方法については、例えば、「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc、1989)」に記載されている。以下、具体的に説明する。

(1) Q^1 又は Q^2 が $-COOR^{10}$ で表される場合、

カルボン酸を酸ハロゲン化物とした後、 $R^{10}OH$ を反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては例えば、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リン等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。エステル化反応において、塩基として例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又は

ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約 0℃ から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

(2) Q^1 又は Q^2 が $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ で表される場合、

カルボン酸を酸ハロゲン化物とした後、 $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NH}$ を反応させることにより得ることができる。または、カルボン酸と $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NH}$ との縮合反応により得ることができる。酸ハロゲン化物との反応において、塩基として例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、ブチルリチウム等の有機リチウム化合物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約 0℃ から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。縮合反応においては活性エステル化試薬を共存させてもよく、縮合剤としては例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類等を用いることができる。活性エステル化試薬としては例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール等を用いることができる。溶媒としては例えば、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約 0℃ から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

(3) Q^1 又は Q^2 が $-\text{OCOOR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ で表される場合、

水酸基と XCOOR^{10} 、 XCOR^{10} 、または $\text{XCONR}^{11}\text{R}^{12}$ とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基として例えば、トリエチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

(4) Q¹又はQ²が式(3)～(6)のいずれかで表される場合

ラクトンの場合、ヒドロキシカルボン酸を酸で処理することにより得ることができる。酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等を用いることができる。また、無水酢酸等の酸無水物を用いることもできる。溶媒としては例えば、水、有機溶媒、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼンもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

炭酸エステルの場合、ジヒドロキシ化合物とトリホスゲンとを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基として例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はベンゼンもしくはトルエン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

尚、製造方法3に記載された各製造工程は、本製造工程以降に行う反応に支障が無い限り、製造方法1又は2におけるいずれの化合物を原料としてもよく、製造方法1又は2に記載された反応式中のいずれの工程で行ってもよい。

【0027】

本発明のアデニン化合物、その中間体、又はその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1又は2で示された各製

造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、置換基導入反応、又は官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、又は「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc、1989)」等に記載された方法等を用いることができる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシル化又はスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

また、本発明の化合物またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、アミジノ基、グアニジノ基、オキソ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」などに詳細に記されている。

【0028】

本発明の一般式(1)の化合物またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、又は再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒として例えば、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

【0029】

本発明の一般式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不

斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、一般式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

一般式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

【0030】

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要な応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要な応じ、光学分割した塩を通常の方法で酸または塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

【0031】

本発明のアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される

塩は、インターフェロン誘導活性、及び／又は IL-4 及び IL-5 産生抑制活性を示し、ウイルス性疾患、アレルギー性疾患、皮膚疾患等の治療剤もしくは予防剤として有効である。また、本発明のアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、局所投与された場合に、投与組織で薬効を示すが、生体内の酵素により、実質的に薬効が著しく減弱した別の化合物に変換され、全身性の作用を示さないことを特徴とする局所投与用薬剤として有用である。ここで薬効とは、化合物の薬理学的活性を表し、具体的には、インターフェロン誘導活性、IL-4産生阻害活性、および／又はIL-5産生阻害活性等が挙げられる。

好ましくは、親化合物の分解物は親化合物よりも10倍、より好ましくは100倍、更にこのましくは1000倍薬効が減弱している。

【0032】

局所投与の方法としては特に限定は無いが、鼻腔、肺胞もしくは気道に対して投与する場合には、通気又は吸入による投与方法、皮膚に対して投与する場合に皮膚への塗布による投与等が挙げられる。

【0033】

本明細書の化合物が、局所投与された場合、ヒトまたは動物の血中等で分解されて「薬効が減弱した化合物」となることは、in vitroにおいて、血清中、又は肝S9中での半減期によっても確認することができる。in vitroにおいて本発明の化合物の半減期を決定する試験法については、公知である。

本発明の化合物は、in vitroにおいて、肝S9中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、更に好ましくは10分以内である。また、本発明の化合物は、血清中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、更に好ましくは10分以内である。

【0034】

上記「分解物」とは、一般式(1)において Q^1 及び／又は Q^2 における置換基に含まれる、アミド結合又はエステル結合、が加水分解されて生成するカルボキシル基又は水酸基を有する化合物を表す。

【0035】

本発明の化合物は、局所投与のために使用される製剤であれば、如何なる製剤で処方してもよい。該製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を含有することができる。

局部投与用薬剤の製剤例としては、軟膏、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、経皮パッチ送達用製剤剤、スプレー剤、エアゾル剤、または吸入器もしくは通気器用カートリッジ、噴霧用の水剤／懸濁剤、点滴液（点眼薬等）、外用散剤等が含まれる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤は水性または油性基剤に好適な増粘剤および／またはゲル化剤および／または溶媒を添加して処方してもよい。従って、かかる基剤としては、例えば水および／または液体パラフィンなどの油または落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。基剤の性質により用いてもよい増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体および／またはモノステアリン酸グリセリルおよび／または非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤は水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤または、増粘剤を含んでもよい。

外用散剤は、好適な粉末基剤、例えばタルク、乳糖またはデンプンによって形成してもよい。点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでもよい。

スプレー組成物は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、または計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。

吸入に適したエアゾル組成物は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物などの適切な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、特に 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3

ーヘptaフルオロー n-プロパンまたはそれらの混合物を含む。エアゾル組成物は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。

吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いるために一般に $20\mu\text{g} \sim 10\text{mg}$ の間の化合物を含んでもよい。別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

発明の局部組成物中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の厳密な形態にもよるが、一般に $0.001 \sim 10$ 重量%の範囲内である。しかしながら、一般にほとんどの形態の薬剤では、有利に用いられる割合は $0.005 \sim 1\%$ 、好ましくは $0.01 \sim 0.5\%$ の範囲内である。しかしながら、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、 $0.1 \sim 5\%$ の範囲内である。エアゾル組成物は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアゾルの「ひと吹き」には、本発明で用いられる化合物が $20\mu\text{g} \sim 2000\mu\text{g}$ 、好ましくは約 $20\mu\text{g} \sim 500\mu\text{g}$ 含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えば2、3、4または8回でよく、例えば各回1、2または3用量を与える。エアゾルでの1日の総投与量は $100\mu\text{g} \sim 10\text{mg}$ 、好ましくは $200\mu\text{g} \sim 2000\mu\text{g}$ の範囲内である。吸入器または通気器でカプセルおよびカートリッジにより送達される1日の総投与量および計量用量は一般にエアゾル製剤の2倍量である。

【0036】

本発明の医薬組成物はまた、他の治療上有効な薬剤と組み合わせて使用してもよい。例えば、抗喘息薬として用いられる場合は、これを $\beta 2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミンまたは抗アレルギー性の、特に $\beta 2$ -アドレナリン受容体アゴニスト等と組み合わせて使用することができる。かかる組合せの個々の化合物は、医薬製剤を個別にまたは組み合わせて、逐次または同時のいずれ

かで投与してもよい。

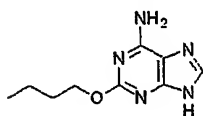
【0037】

【実施例】

以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

【0038】

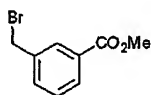
参考例1: 2-Buthoxyadenineの合成



ナトリウム 13.56 g (590 mmol)をn-ブタノール 480 mlに溶解させた後、2-chloroadenine 4.0 g (23.59 mmol)を加え、140℃で19時間攪拌した。放冷し、水 400 ml加え30分攪拌した後、有機層を分離、濃縮した。残渣に水400 ml加え、濃塩酸で中和、析出固体を濾取、エタノールで洗浄し、3.72 g (17.97 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 76%。

【0039】

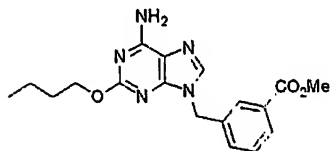
参考例2: Methyl 3-bromomethylbenzoate の合成



3-bromomethylbenzoyl chloride 1.96 g (10.37 mmol)をメタノール 20 mlに溶解し、トリエチルアミン 1.5 mlを加えて室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタン抽出を行い有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.90 g (10.29 mmol)の無色オイルとして標記化合物を得た。収率97%。

【0040】

参考例3: 2-Buthoxyl-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

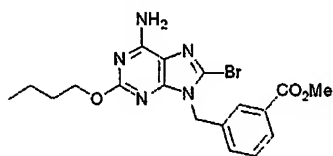


参考例1で得られた2-Buthoxyadenine 0.66 g (3.19 mmol)、炭酸カリウム 0.80

g (5.79 mmol)をDMF 40 mlに加えた後、参考例2で得られたMethyl (3-bromomethyl)benzoate 1.99 g (10.78 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g、elu: CHCl₃/MeOH=300/1~50/1) で精製し、0.50 g (1.41 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率44%。

【0041】

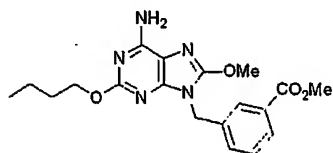
参考例4: 8-Bromo-2-Buthoxyl-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenineの合成



参考例3で得られた2-Buthoxyl-9-(3-methoxycarbonyl)benzyladenine 0.41 g (1.54 mmol)、酢酸ナトリウム 1.14 g (13.90 mmol)を50mlの酢酸に溶解させた後、臭素 0.1 ml (7.7 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけジクロロメタン抽出、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、0.45 g (1.04 mmol)の黄色タールとして標記化合物を得た。収率90%。

【0042】

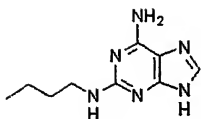
参考例5: 2-Buthoxyl-9-(3-carboxylbenzyl)-8-methoxyadenineの合成



Na 0.49 g (21.30 mmol)をメタノール 50 mlに溶解させた後、参考例4で得られた8-bromo-2-Buthoxyl-9-(3-methoxycarbonyl)benzyladenine 0.22 g (0.51 mmol)を加え、30 時間還流攪拌した。放冷後、濃塩酸で中和し濃縮した。残渣を水にあけ析出個体を濾別、メタノールで洗浄し、0.13 g (0.35 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率69%。

【0043】

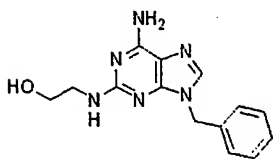
参考例6: 2-n-Butylaminoadenineの合成



オートクレーブ(200 mL)に2-Chloroadenine (6.0 g, 35.4 mmol)とn-butylamine (30 mL)を加え、130℃で150時間反応させた。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水を注入し固体を析出させた。析出固体を塩化メチレン、メタノールで順次洗浄して、2.08 gの黄橙色粉末固体として標記化合物を得た。収率30%。

【0044】

参考例7: 9-benzyl-2-(2-hydroxyethylamino)adenineの合成

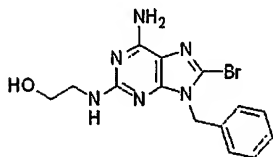


9-benzyl-2-chloroadenine 1.0 g (3.8 mmol)を2-アミノエタノール 8 ml中、110℃で4時間撹拌した。反応物に水100 mlを加え、析出固体を濾取し、1.1 g(3.8 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 100%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.76 (1H, s), 7.27 (5H, m), 6.66 (2H, brs), 6.08 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.13 (2H, s), 4.62 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.46 (2H, q, J = 5.0 Hz), 2.46 (2H, q, J = 5.0 Hz).

【0045】

参考例8: 9-benzyl-8-bromo-2-(2-hydroxyethylamino)adenineの合成

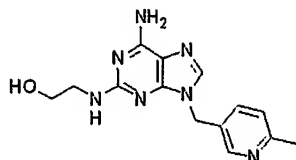


参考例7で得られた9-benzyl-2-(hydroxyethylamino)adenine 100 mg (0.35 mmol)の酢酸溶液に2.0 M 臭素/酢酸溶液0.18 ml (0.36 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応物に水3 mlを加えた後、氷冷下40%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出固体を濾取し、130 mg (0.36 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 100%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.28 (5H, m), 6.92 (2H, brs), 6.30 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.17 (2H, s), 3.49 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.31 (2H, q, J = 6.0 Hz).

【0046】

参考例9: 2-(2-hydroxyethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine
の合成

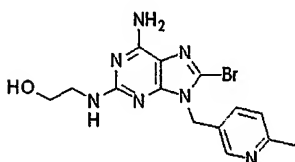


参考例7と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.48 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.71 (2H, brs), 6.13 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.67 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.50 (2H, q, $J = 5.6$ Hz), 3.30 (2H, q, $J = 5.6$ Hz), 2.42 (3H, s).

【0047】

参考例10: 8-bromo-2-(2-hydroxyethylamino)-9-(6-methyl-3-pyridyl)methyladenineの合成

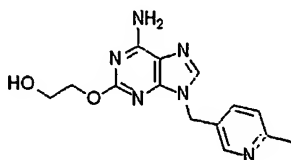


参考例8と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.92 (2H, brs), 6.32 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.16 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.32 (2H, q, $J = 5.6$ Hz), 2.43 (3H, s).

【0048】

参考例11: 2-(2-hydroxyethoxy)-9-(6-methyl-3-pyridyl)methyladenineの合成



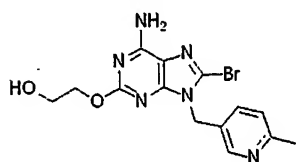
ナトリウム 2.1 g (91 mmol)をエチレングリコール 30 mlに溶解させた後、2-chloro-9-(6-methyl-3-pyridyl)methyladenine 3.0 g (11 mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。放冷後、水 80 mlを加え、析出固体を濾取し、3.1 g (10 mmol)

の白色固体として標記化合物を得た。収率 94%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.06 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.23 (2H, brs), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.24 (2H, s), 4.82 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.67 (2H, q, $J = 5.2$ Hz), 2.40 (3H, s).

【0049】

参考例12: 8-bromo-2-(2-hydroxyethoxy)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

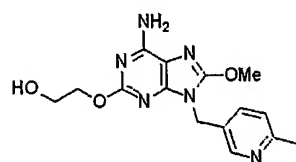


参考例8と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.02 (1H, brs), 8.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz), 7.47 (2H, brs), 7.33 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.28 (2H, s), 4.23 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.48 (3H, s).

【0050】

参考例13: 2-(2-hydroxyethoxy)-8-methoxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成



参考例12で得られた8-bromo-2-(2-hydroxyethoxy)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 2.3 g (7.7 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)とメタノール(30 ml)の混合溶媒に懸濁させた後、100℃で10時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、670 mg (2.0 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率 26%。

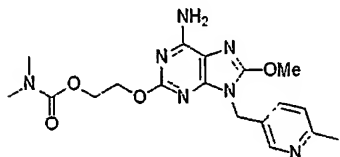
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 4.80 (1H,

t, $J = 5.6$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.67 (2H, q, $J = 5.6$ Hz), 2.41 (3H, s).

【0051】

参考例14:

2-(2-N,N-dimethylcarbonyloxy)ethoxy-8-methoxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

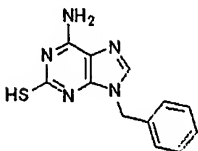


参考例13で得られた2-(2-hydroxyethoxy)-8-methoxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 200 mg (0.61 mmol)、ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.4 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.32 mmol (1.8 mmol)のピリジン 2 mlとジメチルホルムアミド 2 mlの混合溶媒の溶液に氷冷下、N,N-ジメチルカルバモイルクロライド 1.1 ml (12 mmol)を加え21時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、66 mg (0.16 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率27%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.20 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 4.54 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.11 (3H, s), 2.90 (6H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.52 (3H, s).

【0052】

参考例15: 9-benzyl-8-hydroxy-2-thioadenineの合成



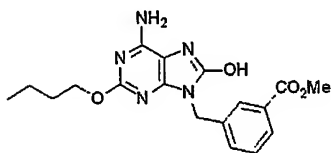
アミノマロノニトリル p-トルエンスルホネート 45 g(178 mmol)をテトラヒドロフランに加えた後、ベンジルイソシアネート25 g(188 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン23.5 ml(130 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけ酢酸エチル抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃

縮した。残渣にテトラヒドロフラン、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、50℃で20分間攪拌し、15%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取した。結晶をテトラヒドロフランに加え、ベンゾイルイソチオシアネート41 ml (305 mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した後、溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え結晶を濾取し、テトラヒドロフランと2N水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒中で50時間還流した後、10%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取、酢酸エチルから再結晶し、白色粉末固体として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.10 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.74 (2H, brs), 4.85 (2H, s).

【0053】

実施例1: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

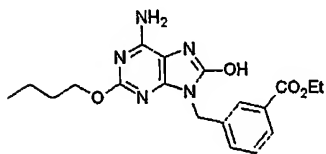


参考例5で得られた2-Buthoxyl-8-methoxy-9-(3-carboxylbenzyl)adenine 0.60 g (1.61 mmol)をメタノール20 mlに溶かした後に硫酸1 mlを加え、1時間還流攪拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和した後に析出固体を濾取、メタノールで洗浄し、0.48 g (1.29 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率80%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.02 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.84 (3H, s), 1.63 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 1.36 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0054】

実施例2: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-ethoxycarbonylbenzyl)adenineの合成



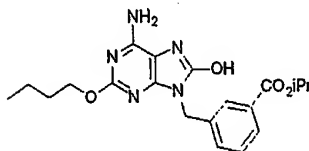
実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.16 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 7.3$ Hz)

z), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.63 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.36 (5H, m), 0.59 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0055】

実施例3: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-i-propoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

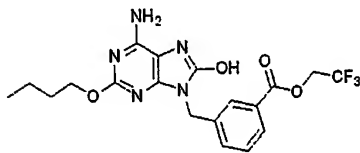


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.03 (1H, brs), 7.92 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.48 (2H, brs), 5.11 (1H, 7, J = 6.5 Hz), 4.92 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.60 (2H, 5, J = 6.2 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 1.30 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0056】

実施例4: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-(2,2,2-trifluoroethoxy)carbonylbenzyl)adenineの合成

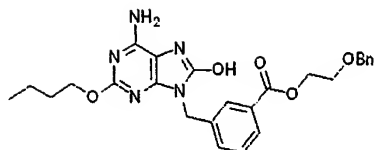


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.03 (1H, brs), 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.49 (2H, brs), 4.97 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.61 (2H, 5, J = 7.6 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0057】

実施例5: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-(1-benzyloxyethoxy)carbonylbenzyl)adenineの合成

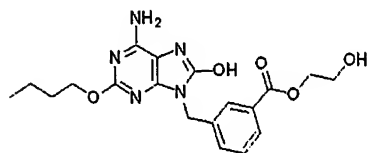


参考例5で得られた2-Buthoxyl-9-(3-carboxylbenzyl)-8-methoxyadenine 0.06 g (0.16 mmol)、Triethylamine 0.03 g (0.28 mmol)をアセトニトリル10 mlに加えた後、Benzyl 2-bromoethyl eter 0.06 g (0.28 mmol)を加え50時間還流撹拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をメタノール10 ml、濃塩酸10 mlに加えて室温で18時間撹拌した。飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、メタノールで洗浄し、0.03 g (0.06 mmol)の白色固体としてを標記化合物を得た。収率38%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.32 (1H, brs), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.42 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 1.60 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 1.34 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 0.87 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

【0058】

実施例6：2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-(1-hydroxyethoxy)carbonylbenzyl)adenineの合成

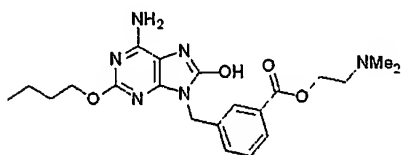


実施例5で得られた2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-(1-benzyloxyethoxy)carbonylbenzyl)adenine 0.03 g (0.06 mmol)、5% Pd/C 60 mg、濃塩酸0.1 mlをTHF 30 ml、メタノール 30 mlの混合溶媒に加え、水素雰囲気下、室温で60時間撹拌した。反応液を濾過し、飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g, elu: CHCl₃/MeOH=100/1~50/1) で精製、メタノールで洗浄し、0.01 g (0.02 mmol)の白色固体としてを標記化合物を得た。収率42%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.99 (1H, brs), 7.96 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.89 (1H, m), 4.27 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.67 (2H, q, $J = 5.4$ Hz), 1.62 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 1.36 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

【0059】

実施例7: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-(1-dimethylaminoethoxy)carbonylbenzyl)adenineの合成

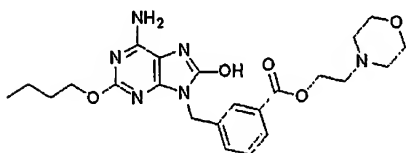


実施例5と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.01 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.58 (2H, m), 2.18 (6H, s), 1.62 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 1.36 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

【0060】

実施例8: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-(N-morpholinoethoxy)carbonylbenzyl)adenineの合成



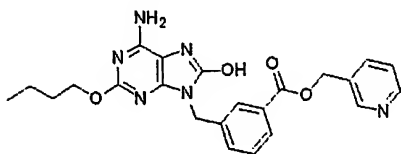
実施例5と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.10 (1H, brs), 7.89 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.51 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.53 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.43 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 1.62 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 1.36 (2H, s, $J = 7.6$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

Hz).

【0061】

実施例9: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-(3-pyridyl)methylenoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

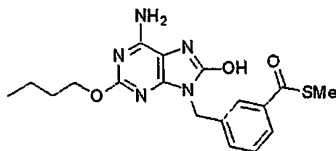


実施例5と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.16 (1H, brs), 8.68 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.50 (3H, m), 6.52 (2H, s), 5.38 (2H, s), 4.93 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.57 (2H, s, $J = 6.5$ Hz), 1.34 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0062】

実施例10: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-(S-methylthiocarbonyl)benzyl)adenineの合成



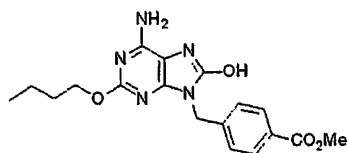
参考例5で得られた2-Buthoxyl-9-(3-carboxylbenzyl)-8-methoxyadenine 0.06 g (0.16 mmol)、Triethylamine 0.02 g (0.19 mmol)をDMF 10 mlに加えた後、氷浴下Methanesulfonyl chloride 0.02 g (0.19 mmol)を加え1時間攪拌し、メタノール0.1 ml (1.43 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をメタノール10 ml、濃塩酸10 mlに加えて室温で18時間攪拌した。飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g、elu: CHCl₃/MeOH=80/1~20/1) で精製、メタノールで洗浄し、0.01 g (0.03 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率16%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.21 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)

z), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.54 (2H, brs), 4.94 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.43 (3H, s), 1.63 (2H, 5, $J = 7.0$ Hz), 1.36 (2H, 6, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0063】

実施例11: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylbenzyl)adenineの合成



実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.21 (1H, brs), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 11.1$ Hz), 6.54 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 1.62 (2H, 5, $J = 6.8$ Hz), 1.36 (2H, 6, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0064】

実施例12: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(4-i-propoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

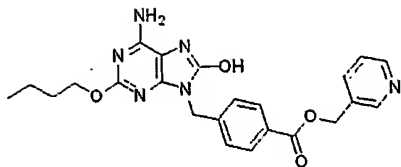


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.02 (1H, brs), 7.90 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.48 (2H, brs), 5.11 (1H, 7, $J = 6.2$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.59 (2H, 5, $J = 6.2$ Hz), 1.36 (8H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0065】

実施例13: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(4-(3-pyridyl)methylenoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

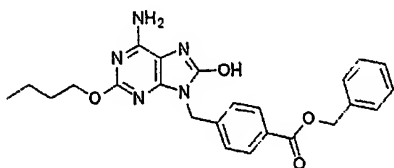


参考例5と同様の方法で得た2-Buthoxyl-9-(4-carboxylbenzyl)-8-methoxyadenine 0.05 g (0.13 mmol)、炭酸カリウム0.03 g (0.22 mmol)をDMF 10 mlに加えた後、3-Chloromethylpyridine塩酸塩0.03 g (0.18 mmol)を加え室温で18時間撹拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g, elu : CHCl₃/MeOH=300/1~30/1) で精製した。得られた固体をメタノール10 ml、濃塩酸10 mlに加えて室温で18時間撹拌した。飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮、メタノールで洗浄し、0.03 g (0.07 mmol)の白色固体としてを標記化合物を得た。収率52%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.04 (1H, brs), 8.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 2.1, 1.6 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (3H, m), 6.49 (2H, s), 5.38 (2H, s), 4.94 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0066】

実施例14: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(4-benzoyloxycarbonylbenzyl)adenineの合成

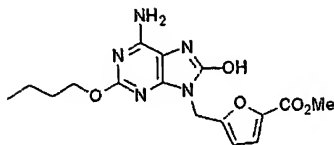


実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.09 (1H, brs), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (7H, m), 6.50 (2H, s), 5.34 (2H, s), 4.94 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0067】

実施例15: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(2-(4-methoxycarbonyl) furanyl)adenineの合成

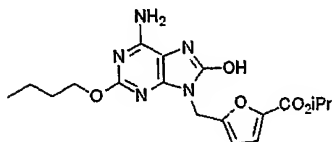


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.05 (1H, brs), 7.24 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.51 (3H, m), 4.93 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.78 (3H, s), 1.64 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0068】

実施例16: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(2-(4-i-propoxycarbonyl) furanyl)adenineの合成

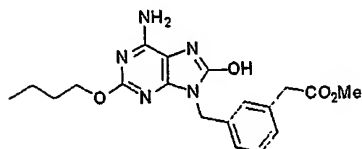


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.05 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.47 (3H, m), 5.08 (1H, 7, J = 6.2 Hz), 4.93 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.60 (2H, 5, J = 6.2 Hz), 1.34 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7.6 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0069】

実施例19: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenineの合成



水素化リチウムアルミニウム0.08 g (2.15 mmol)をTHF 10 mlに加え、氷浴下、参考例3で得られた2-Butoxyl-9-(3-methoxycarbonyl)benzyladenine 0.20 g (0.56 mmol)のTHF 10 ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。氷浴下水0.1 ml、

5%水酸化ナトリウム水溶液0.3 ml、水0.3 mlの順に滴下した。反応液を濾過、濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g, elu : CHCl₃/MeOH=100/1~30/1) で精製し、0.18 g (0.55 mmol)の白色固体として2-Buthoxyl-9-(3-hydroxymethylbenzyl)adenineを得た。収率98%。

2-Buthoxyl-9-(3-hydroxymethylbenzyl)adenine 0.09 g (0.27 mmol)、トリエチルアミン0.20 g (1.98 mmol)、トシルクロライド 0.30 g (1.57 mmol)、ピリジン0.4 mlをDMF10 mlに加えて室温で24時間撹拌した。その反応液にシアン化ナトリウム0.40 g (9.16 mmol)を加え80℃で18時間加熱撹拌した。溶媒を留去後残さを水にあげ、ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残さをカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g, elu : CHCl₃/MeOH=100/1) で精製し、0.04 g (0.12 mmol)の白色固体として2-Buthoxyl-9-(3-cyanomethylbenzyl)adenineを得た。収率44%。

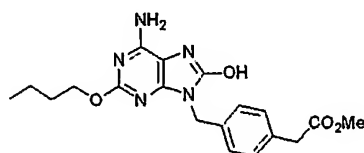
2-Buthoxyl-9-(3-cyanomethylbenzyl)adenine 0.04 g (0.12 mmol)を5%水酸化ナトリウム水溶液 10 ml、メタノール 10 mlの混合溶媒に加え、80℃で19時間加熱撹拌した。ジクロロメタン抽出後、水相を濃塩酸で中和後溶媒を減圧留去し、残さと硫酸 1 mlをメタノール50 mlに加えた後に1時間還流撹拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、0.04 g (0.11 mmol)の淡黄色固体として2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenineを得た。収率92%。

以後実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率3工程71%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.01 (1H, brs), 7.19 (4H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz)。

【0070】

実施例20：2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenineの合成

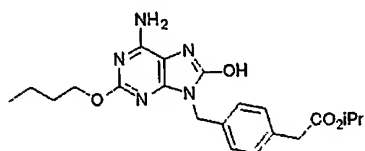


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.11 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.49 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.62 (2H, 5, $J = 6.8$ Hz), 1.36 (2H, 6, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0071】

実施例21: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(4-i-propoxycarbonylmethylbenzyl)adenineの合成



実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.98 (1H, brs), 7.20 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.87 (1H, 7, $J = 6.2$ Hz), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.57 (2H, s), 1.64 (2H, 5, $J = 6.2$ Hz), 1.34 (2H, 6, $J = 7.0$ Hz), 1.18 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0072】

実施例22: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylmethylenoxybenzyl)adenineの合成



参考例4と同様の方法で得た8-Bromo-2-Buthoxyl-9-(4-acetoxybenzyl)adenine 0.29 g (0.67 mmol) をメタノール10 ml、5%水酸化ナトリウム水溶液10 mlに加えて室温で4時間攪拌した。濃塩酸で中和後析出固体を濾別、メタノールで洗浄し、0.19 g (0.49 mmol)の白色固体として8-Bromo-2-Buthoxyl-9-(4-hydroxybenzyl)adenineを得た。収率73%。

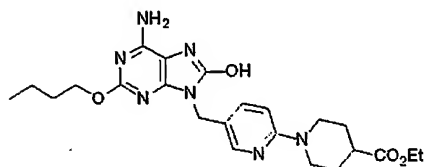
得られた8-Bromo-2-Buthoxyl-9-(4-hydroxybenzyl)adenine 0.05 g (0.13 mmol)、炭酸カリウム 0.02 g (0.14 mmol)をDMF 10 mlに加えたのちに、Ethyl bromoacetate 0.04 g (0.24 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後残さを

水にあげジクロロメタン抽出、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g, elu : CHCl₃/MeOH=100/1~50/1) で精製し、0.06 g (0.12 mmol) の白色固体として8-Bromo-2-buthoxyl-9-(4-ethoxycarbonylmethylenoxybenzyl)adenineを得た。収率96%。引き続き実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率80%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.98 (1H, brs), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.68 (3H, s), 1.63 (2H, s, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, s, J = 7.0 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0073】

実施例24：2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(4-(4-ethoxycarbonyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl)adenineの合成

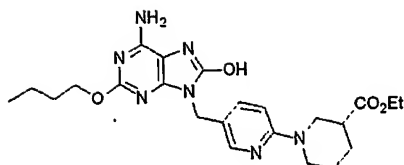


2-Buthoxyl-9-(4-chloro-3-pyridylmethyl)-8-methoxyadenine 0.28 mg (0.77 mmol) を4-ethoxycarbonylpiperidine 10 mlに加えて8時間還流撹拌した。放冷後にエタノールを加え析出固体を濾取し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 20g, elu : CHCl₃/MeOH=80/1~20/1) で精製し、0.15 g (1.41 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率44%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.92 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.42 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.01 (7H, brm), 2.90 (2H, t, J = 10.8 Hz), 1.56 (8H, brm), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0074】

実施例25：2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(4-(3-ethoxycarbonyl-1-piperidyl)-3-pyridylmethyl)adenineの合成

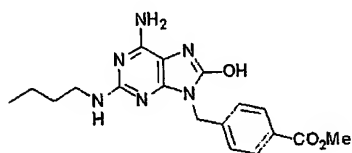


実施例24と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.99 (1H, brs), 8.11 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.44 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.01 (6H, brm), 3.04 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.40 (3H, m), 1.16 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0075】

実施例27: 2-Butylamino-8-hydroxy-9-(4-methoxycarbonylbenzyl)adenineの合成

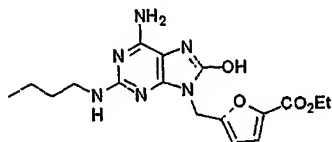


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.94 (1H, brs), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.20 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.10 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.13 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.43 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

【0076】

実施例28: 2-Butylamino-8-hydroxy-9-(2-(4-ethoxycarbonyl)furanyl)adenineの合成



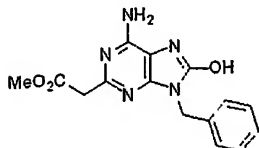
実施例27と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.70 (1H, brs), 7.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.26 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.08 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.43 (2H, s, $J = 7.0$ Hz), 1

.26 (5H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0077】

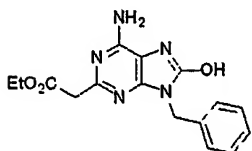
実施例29: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethyladenineの合成



シアン化ナトリウム 0.20 g (4.08 mmol)、9-Benzyl-2-chloromethyl-8-hydroxyadenine 0.20 g (0.69 mmol)をDMF 10 mlに加えた後、80℃で7時間加熱撹拌した。溶媒を留去した後、残さを水にあげ濃塩酸で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残さをカラムクロマトグラフィー (SiO2 20g、elu : CHCl₃/MeOH=100/1~50/1) で精製、メタノールで洗浄し、0.16 g (0.57 mmol)の淡黄色固体として9-Benzyl-2-cyanomethyl-8-hydroxyadenineを得た。得られた9-Benzyl-2-cyanomethyl-8-hydroxyadenine 0.08 g (0.29 mmol)を5%水酸化ナトリウム水溶液 20 ml、メタノール 10 mlの混合溶媒に加え、60℃で8時間加熱撹拌した。濃塩酸で中和後溶媒を留去し、残さと硫酸 1 mlをメタノール50 mlに加えた後に3時間還流撹拌した。氷浴下、飽和重曹水で中和後ジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残さをカラムクロマトグラフィー (SiO2 20g、elu : CHCl₃/MeOH=100/1~30/1) で精製、メタノールで洗浄し、0.02 g (0.06 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.28 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.52 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s).

【0078】

実施例30: 9-Benzyl-2-ethoxycarbonylmethyl-8-hydroxyadenineの合成

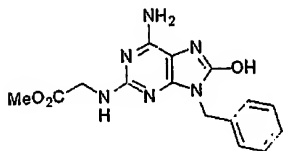


実施例29と同様の方法で標記化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.26 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.51 (2H, s), 4.89 (2H, s), 4.06 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.63 (2H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

【0079】

実施例31: 8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethylamino-9-benzyladenineの合成

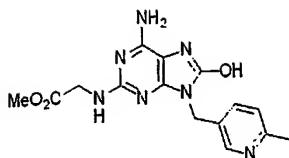


9-ベンジル-2-クロロアデニン 0.30 g (1.12 mmol)、グリシンメチルエステル塩酸塩 0.72 g (5.73 mmol)、iPr₂NEt 1.48 g (11.47 mmol)をn-BuOH 10 mlに加え、封管中150℃で19時間加熱撹拌した。溶媒を留去し、残さを水にあげジクロロメタン抽出。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残さをカラムクロマトグラフィーで精製し、0.06 gの茶色タールとして9-ベンジル-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンを得た。得られた9-ベンジル-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンをジクロロメタン 10 mlに溶解させた後、氷浴下臭素 0.05 ml加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を留去し、残さを水にあげジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残さをカラムクロマトグラフィーで精製し、0.06 gの黄色固体として9-ベンジル-8-プロモ-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンを得た。

得られた9-ベンジル-8-プロモ-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンを濃塩酸 10 mlに加え、8時間100℃で撹拌し、氷浴下5%水酸化ナトリウム水溶液で中和(pH 7)後溶媒を留去した。残さにメタノール 30 ml、硫酸 1 mlを加えて4時間還流した。氷浴下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和(pH 6)後ジクロロメタン抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残さをカラムクロマトグラフィーで精製、メタノールで洗浄し、0.02 gの白色固体として9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルメチルアミノアデニンを得た。

【0080】

実施例32: 8-hydroxy-2-methoxycarbonylmethylamino-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

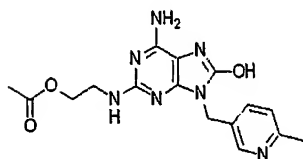


実施例31と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.70 (1H, brs), 8.40 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.11 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 3.92 (2H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.60 (3H, s), 2.42 (3H, s).

【0081】

実施例33: 2-(2-acetoxyethylamino)-8-hydroxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

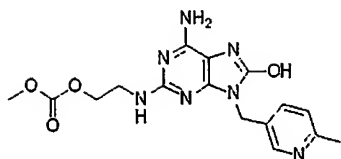


比較例10で得られた8-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 100 mg (0.32 mmol)のピリジン 1 ml溶液に氷冷下、無水酢酸 0.033 ml (0.35 mmol)を加え3時間攪拌した。反応物に重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。残さを分取薄層クロマトグラフィーで精製し、14 mg (0.039 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 12%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.68 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.38 (1H, t, $J = 5.2\text{ Hz}$), 6.08 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.2\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J = 5.2\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 1.99 (3H, s).

【0082】

実施例34: 8-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyloxyethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

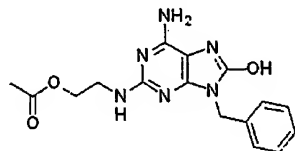


実施例33と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.68 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.42 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.08 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.40 (2H, q, $J = 5.6$ Hz), 2.42 (3H, s).

【0083】

実施例35: 2-(2-acetoxyethylamino)-9-benzyl-8-hydroxyadenineの合成

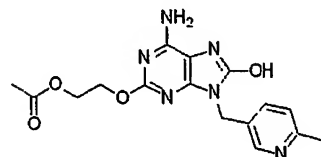


実施例33と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.73 (1H, s), 7.26 (5H, m), 6.36 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.09 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.40 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 1.98 (3H, s).

【0084】

実施例36: 2-(2-acetoxyethoxy)-8-hydroxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

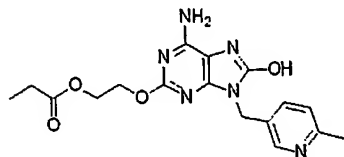


比較例11で得られた8-hydroxy-2-hydroxyethoxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 90 mg (0.29 mmol)、ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.4 mmol)のピリジン 2 ml溶液に氷冷下、無水酢酸 0.027 ml (0.29 mmol)を加え15時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、11 mg (0.031 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率11%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.95 (1H, brs), 8.43 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.51 (1H, brs), 4.85 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.29 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.03 (3H, s).

【0085】

実施例37: 8-hydrox-9-(6-methyl-3-pyridyl)methyl-2-(2-propionyloxyethoxy)adenineの合成

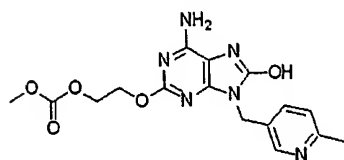


実施例36と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.86 (1H, brs), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.51 (1H, brs), 4.84 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.29 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.33 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

【0086】

実施例38: 2-(2-methoxycarbonyloxyethoxy)-8-hydroxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成



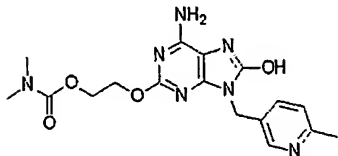
比較例11で得られた8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenine 90 mg (0.29 mmol)のピリジン 2 ml溶液に氷冷下、クロロギ酸メチル 0.022 ml (0.29 mmol)を加え3時間攪拌した。反応物に水を加え、クロロホルムで抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、68 mg (0.18 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 63%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.00 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.52 (1H, brs), 4.85 (2H, s), 4.36 (4H, s), 3.70 (3H, s), 2.42 (3H, s).

【0087】

実施例39:

2-[(N,N-dimethylamino)carbonyloxy]ethoxy-8-hydroxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成

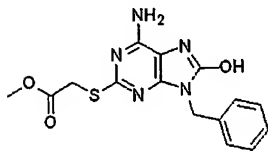


比較例11と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.42 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, brs), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.24 (2H, m), 2.82 (6H, s), 2.42 (3H, s).

【0088】

実施例40: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(methoxycarbonylmethyl)thioadenineの合成

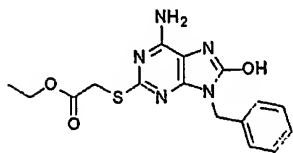


参考例7で得られた9-benzyl-8-hydroxy-2-thioadenine 200mg (0.73mmol) をジメチルホルムアミド (8ml) に加えた後、炭酸カリウム 150mg (1.1mmol)、メチルプロモアセテート 0.1ml (1.1mmol) を順に加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあげクロロホルム抽出、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、173mgの白色固体として標記化合物を得た。収率69%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.56 (2H, s).

【0089】

実施例41: 9-Benzyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenineの合成

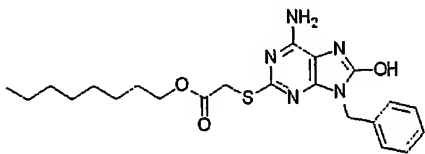


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (1H, brs), 7.31 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.01 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.90 (2H, s), 1.12 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$).

【0090】

実施例42: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(octyloxycarbonylmethyl)thioadenineの合成

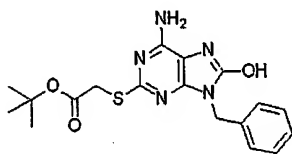


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.90 (2H, s), 1.45 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.11 (8H, m), 0.83 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$).

【0091】

実施例43: 9-Benzyl-2-(t-butoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenineの合成

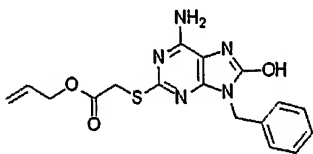


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.82 (2H, s), 1.37 (9H, s).

【0092】

実施例44: 2-(allyloxycarbonylmethyl)thio-9-Benzyl-8-hydroxyadenineの合成

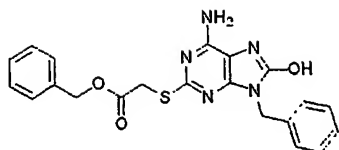


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.58 (2H, brs), 5.86 (1H, m), 5.70 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.51 (2H, m), 3.96 (2H, s).

【0093】

実施例45: 2-(benzyloxycarbonylmethyl)thio-9-Benzyl-8-hydroxyadenineの合成

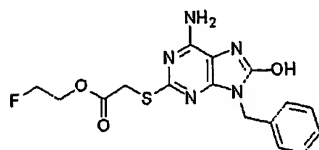


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.11 (1H, brs), 7.28 (10H, m), 6.57 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 4.72 (2H, s), 3.97 (2H, s).

【0094】

実施例46: 9-Benzyl-2-(2-fluoroethoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine
の合成

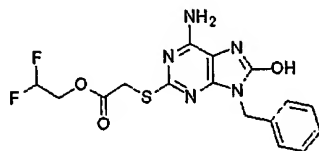


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.54 (2H, dt, $J = 47.7\text{Hz}$, 7.0Hz), 4.23 (2H, dt, $J = 30.2\text{Hz}$, 7.0Hz), 3.96 (2H, s).

【0095】

実施例47: 9-Benzyl-2-(2,2-difluoroethoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine
の合成

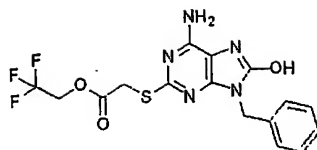


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.14 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 6.20 (1H, m), 4.84 (2H, s), 4.27 (2H, m), 4.00 (2H, s).

【0096】

実施例48: 9-Benzyl-2-(2,2,2-trifluoroethoxycarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenine
の合成

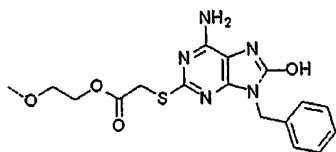


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.14 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.58 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.63 (2H, m), 4.04 (2H, s).

【0097】

実施例49: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(2-methoxyethoxycarbonylmethyl)thioadenine
の合成

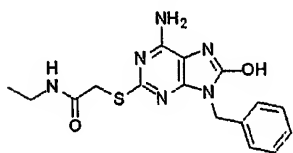


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.56 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 3.92 (2H, s), 3.46 (2H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 3.19 (3H, s).

【0098】

実施例50: 9-Benzyl-2-(ethylcarbamoylmethyl)thio-8-hydroxyadenineの合成

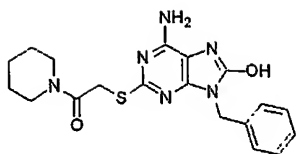


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.58 (2H, s), 4.88 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.02 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)

【0099】

実施例51: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(1-piperidinocarbonylmethyl)thioadenineの
合成

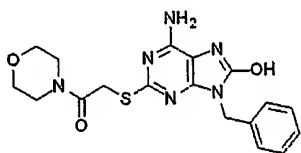


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.43 (2H, m), 3.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.38 (2H, m).

【0100】

実施例52: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(morpholinocarbonylmethyl)thioadenineの合成

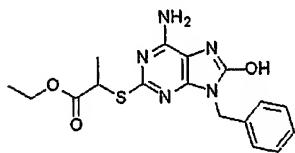


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.57 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.44 (8H, m).

【0101】

実施例53: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(ethoxycarbonyl-1-ethyl)thioadenineの合成

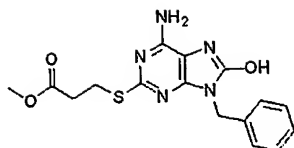


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.59 (2H, brs), 4.89 (1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$), 4.36 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.03 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.11 (7.1Hz).

【0102】

実施例54: 9-Benzyl-8-hydroxy-2-(methoxycarbonyl-2-ethyl)thioadenineの合成

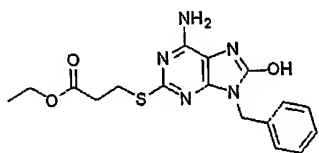


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (1H, s), 7.30 (5H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.19 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 7.2$ Hz).

【0103】

実施例55: 9-Benzyl-2-(ethoxycarbonyl-2-ethylthio)-8-hydroxyadenineの合成

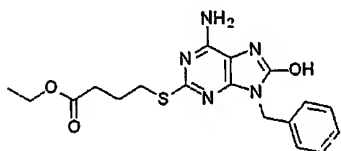


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (1H, brs), 7.27 (5H, m), 6.55 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.20 (2H, t, 7.0 Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

【0104】

実施例56: 9-Benzyl-2-(ethoxycarbonyl-3-propylthio)-8-hydroxyadenineの合成

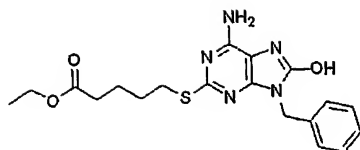


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.11 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.53 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 4.04 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.38 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.88 (2H, m), 1.16 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

【0105】

実施例57: 9-Benzyl-2-(ethoxycarbonyl-4-butylthio)-8-hydroxyadenineの合成

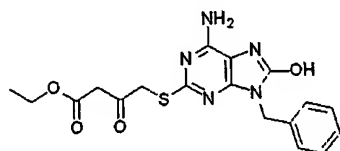


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.11 (1H, brs), 7.28 (5H, m), 6.52 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 4.03 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.28 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.61 (4H, m), 1.16 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$).

【0106】

実施例58: 9-Benzyl-2-(ethoxycarbonylmethylcarbonylmethyl)thio-8-hydroxyadenineの合成

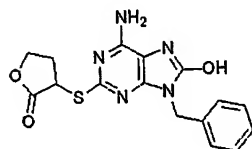


実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.14 (1H, brs), 7.30 (5H, m), 6.58 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.92 (2H, s), 3.71 (2H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$).

【0107】

実施例59: 9-Benzyl-2-(2-butyrolactino)thio-8-hydroxyadenineの合成



実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.17 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.61 (2H, brs), 4.90 (1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 4.84 (1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 4.40 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$), 4.22 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.41 (1H, m).

【0108】

実施例60: マウス脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用 (in vitro)

C3H/HeJ系マウス (雄性; 8-10週齢) から脾臓を摘出し、5%FBSを含むMEM培地

を用いて 2×10^6 cells/ml の脾細胞懸濁液を調製し、24穴マイクロプレートの各ウェルに 0.5 ml ずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物 (0.2% DMSOを含む) を各ウェルに 0.5 ml ずつ添加し、5% CO₂ インキュベーター内で 37°C、24時間培養した後、培養液を 0.2マイクロメートルのフィルターで無菌ろ過して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価は J. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7 に記載のバイオアッセイにより定量した。すなわち 1×10^4 cells/50 μ l のマウス繊維芽細胞 L929 を 96穴の培養プレートで 24時間培養後、50 μ l の希釈培養上清を添加し、更に 24時間培養した。続いて水泡性口内炎ウイルスを 100 μ l ずつ添加し、ウイルス感染後 44時間での細胞変性効果をクリスタルバイオレット染色により確認した。定量は、色素を 2% デオキシコール酸ナトリウム水溶液で溶解し、595nm の吸収を測定することで行った。表 1 に各化合物のインターフェロン誘導活性 (最小有効濃度) を示す。

【表 1】

化合物	最小有効濃度 ($\mu\mu\text{M}$)	化合物	最小有効濃度 ($\mu\mu\text{M}$)
実施例 1	<0.001	実施例 48	0.3
実施例 6	<0.001	実施例 50	0.1
実施例 7	<0.001	実施例 51	0.1
実施例 15	0.003	実施例 53	0.1
実施例 16	0.003	実施例 54	0.1
実施例 19	<0.001	実施例 58	0.1
実施例 20	0.003	実施例 59	0.1
実施例 21	0.003	比較例 1	0.003
実施例 24	<0.001	比較例 3	0.1
実施例 25	0.003	比較例 5	0.1
実施例 29	0.01	比較例 6	0.03
実施例 30	0.01	比較例 8	10
実施例 32	0.01	比較例 10	1
実施例 33	0.1	比較例 11	0.1
実施例 34	0.1	比較例 12	10
実施例 38	0.01	比較例 13	10
実施例 40	0.01		

【0109】

実施例61：血清を用いた代謝安定性試験

ラット血清に本発明の化合物を添加し、37℃でインキュベーションし、15分後に残存する化合物量を定量した。結果を表2に示した。

【表 2】

化合物	残存率(%)	化合物	残存率(%)
実施例 1	32	実施例 30	0
実施例 2	5	実施例 31	0
実施例 3	20	実施例 32	0
実施例 4	23	実施例 34	11
実施例 5	18	実施例 37	0
実施例 6	14	実施例 38	2
実施例 7	1	実施例 40	
実施例 8	16	実施例 41	0
実施例 9	1	実施例 42	0
実施例 11	13	実施例 43	0
実施例 12	29	実施例 44	0
実施例 13	10	実施例 45	0
実施例 15	0	実施例 46	0
実施例 16	0	実施例 47	0
実施例 17	0	実施例 48	0
実施例 18	0	実施例 49	0
実施例 19	1	実施例 53	0
実施例 20	0	実施例 54	0
実施例 22	0	実施例 55	0
実施例 24	7	実施例 56	0
実施例 25	16	実施例 58	0
実施例 27	0	実施例 59	0
実施例 29	0		

【0110】

実施例62：ラット肝 S-9 を用いた代謝安定性試験

S-9を用いた反応は96ウェルプレート上でTecan社製スクリーニングロボットを用

いて行った。S9 溶液はラット肝S9 10mlに 250mM Kpi(ph 7.4) 20mlと脱イオン水 20mlを加えて調整し、Cofactor液をNADPH 220mgを脱イオン水40.5mlに溶解 (Final 6mM) して調整し、.IS (Internal Standard) 溶液はアセトニトリル30ml に IS溶液 (1mMDMSO溶液) 300 μ lを添加 (100倍希釈) し調整した。被験化合物 (1mM DMSO溶液) を37℃のインキュベーター中で溶解し、各35 μ Lずつを96wellプレートに分注 (24サンプル/プレート) した後、プレート類 (サンプルプレート、希釈用96wellプレート、反应用及び回収用の各Deep wellプレート、固相抽出プレート) と試薬類 (S9 溶液、Cofactor液、IS (Internal Standard) 溶液、Stop solution、溶出用アセトニトリル) をロボットブース内の決められた位置にセットし、反応をスタートした。振とうしながら37℃でインキュベート後、固相抽出 (同時に分析用の内部標準を添加する) し、回収された200 μ L/wellのサンプルに対し、各well 50 μ Lのアセトニトリルを添加し、FALCON Deep wellプレート2枚に100 μ L/wellずつ分注後、LC/MS分析を行い、被検物質及び内部標準のクロマトグラムを描き、ピーク面積を求めた後、内部標準法で安定性 (反応後の残存率) を算出した。結果を表3に示した。

【表3】

化合物	残存率(%)	化合物	残存率(%)
実施例 33	2	実施例 51	0
実施例 34	1	実施例 52	24
実施例 41	2	実施例 53	2
実施例 42	3	実施例 55	4
実施例 43	2	実施例 56	1
実施例 45	8	実施例 57	3
実施例 50	7	実施例 59	7

【0111】

実施例63：マウス喘息モデルにおける気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中白血球数、サイトカイン量測定

C57BL/6マウスに加熱変性卵白アルブミン (40mg) 皮下投与により感作し、初

回感作14日後に100 ug 卵白アルブミン点鼻ブーストした。初回感作21日後に生理食塩水に懸濁した被験物質 (10mg/kg) を1ml/kg点鼻投与 (体重10 gあたり10 μ l) し、2時間後に100 ug 卵白アルブミン点鼻チャレンジした。18時間後に気管支肺胞洗浄液 (BALF) 採取し、BALF中総白血球数測定とサイトスピン標本の白血球分別測定 (%) を行った。また、ELISA法にてBALF上清中 IL-4, IL-5を測定した。白血球数 (% inhibition) を表4に、IL-4、IL-5産生阻害活性 (% inhibition of control) を表5にそれぞれ示した。

【表4】

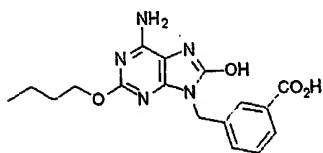
化合物	総白血球	好酸球	好中球
実施例 15	84	101	92
プロピオン酸ベクロ メタゾン	92	89	90

【表5】

化合物	IL-4	IL-5
実施例 15	80	75
プロピオン酸ベクロメタゾン	97	100

【0112】

比較例1: 2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-carboxybenzyl)adenineの合成



実施例1で得られた2-Buthoxyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylbenzyl)adenine

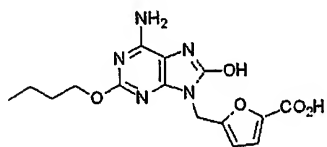
0.10 g (0.27 mmol)を5%水酸化ナトリウム水溶液10 mlに加えて室温で2時間撹拌した。濃塩酸で中和後析出固体を濾別、メタノールで洗浄し、0.06 g (0.17 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率61%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.99 (1H, brs), 10.03 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.84 (1

H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.48 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.60 (2H, 5, $J = 7.0$ Hz), 1.36 (2H, 6, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0113】

比較例3: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(2-(4-carboxyl)furanyl)adenineの合成

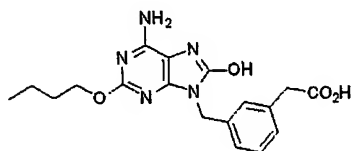


比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.08 (1H, brs), 10.02 (1H, brs), 7.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.45 (3H, m), 4.91 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.64 (2H, 5, $J = 6.8$ Hz), 1.36 (2H, 6, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

【0114】

比較例5: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl)adenineの合成

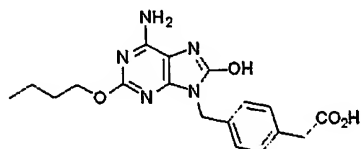


比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.31 (1H, brs), 10.03 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.50 (2H, s), 1.60 (2H, 5, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (2H, 6, $J = 7.6$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

【0115】

比較例6: 2-Butoxyl-8-hydroxy-9-(4-carboxymethylbenzyl)adenineの合成



比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

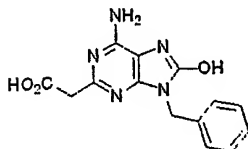
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.14 (1H, brs), 10.01 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.49 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.53 (2H, s), 1.62 (2H, 5, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (2H, 6, $J = 7.6$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

H, 5, J = 6.8 Hz), 1.36 (2H, 6, J = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0116】

比較例8: 9-Benzyl-2-carboxymethyl-8-hydroxyadenineの合成

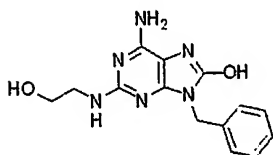
比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.40 (1H, brs), 10.23 (1H, brs), 7.29 (5H, m), 6.50 (2H, s), 4.90 (2H, s), 3.53 (2H, s).

【0117】

比較例9: 9-benzyl-8-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)adenineの合成

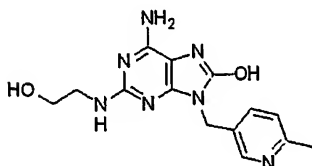


参考例8で得られた9-benzyl-8-bromo-2-(2-hydroxyethylamino)adenine 600 mg (1.7 mmol)を6N 塩酸 3 ml中、100℃の8時間攪拌した。反応物を氷冷下40%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出固体を濾取、水洗し、190 mg(0.63 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 38%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.68 (1H, s), 7.29 (5H, m), 6.06 (3H, brs), 4.80 (2H, s), 4.60 (1H, t, J = 4.4 Hz), 3.46 (2H, q, J = 4.4 Hz), 3.23 (2H, q, J = 4.4 Hz).

【0118】

比較例10: 8-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]adenineの合成



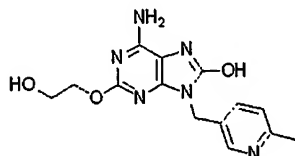
比較例9と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.70 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz

), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.10 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.06 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 4.62 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.50 (1H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.25 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 2.42 (3H, s).

【0119】

比較例11: 8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl] adenineの合成



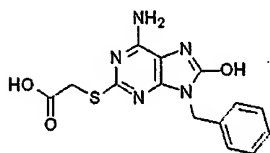
参考例13で得られた2-hydroxyethoxy-8-methoxy-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl] adenine 640 mg (1.9 mmol)を濃塩酸 5 ml中、室温で6時間攪拌した。反応物を

氷冷下24%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出固体を濾取、水洗し、440 mg (1.4 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率 73%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.13 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.55 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.80 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.64 (2H, q, $J = 4.8$ Hz), 2.42 (3H, s).

【0120】

比較例12: 9-Benzyl5-hydroxy-2-(carboxymethyl)thioadenineの合成

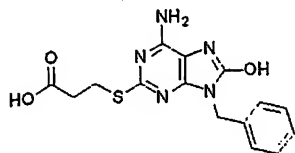


500 mgの水酸化ナトリウムのメタノール溶液 5 mlに64 mg (0.19 mmol)の6-アミノ-9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルメチル)チオプリンを加え、2時間加熱還流した。2 N塩酸で中和した後、濾取、水洗し、32mgの白色粉末固体として標記化合物を得た。収率52%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.44 (1H, brs), 7.34 (5H, m), 6.64 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 3.82 (2H, s).

【0121】

比較例13: 9-Benzyl5-hydroxy-2-(carboxylehyl)thioadenineの合成



実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.26 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 3.22 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz).

【0122】

【発明の効果】

本発明は、投与局所で薬効を示し、かつ全身性の薬理作用を示さないことを特徴とする、局所投与用薬剤として優れたアデニン化合物を提供するものである。これにより、喘息及びアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、ヘルペス等のウイルス性疾患等の治療又は予防が可能になった。

【書類名】

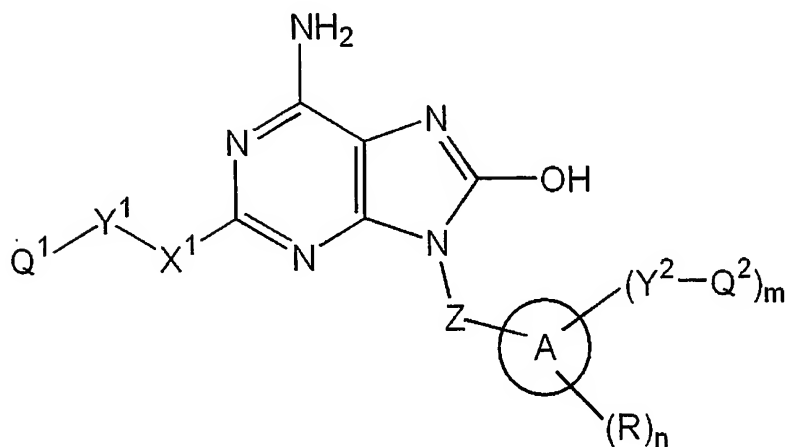
要約書

【要約】

【課題】 抗アレルギー剤として有効な局所投与用薬剤を提供する。

【解決手段】 一般式(1)：

【化1】



【式中、

環Aは6～10員の単環性もしくは二環性の芳香族炭素環、又は0～2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、及び0もしくは1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは二環性の芳香族複素環を表し、

nは0～2の整数を表し、

mは0～2の整数を表し、

Rは、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基を表し、

X¹は酸素原子、硫黄原子、NR¹ (R¹は水素原子又はアルキル基を表す。)

又は単結合を表し、

Y¹は、単結合又はオキシ基で置換されていてもよいアルキレンを表し、

Y²は、単結合、アルキレン、オキシアルキレン、シクロアルキレン、オキシシクロアルキレン、又は置換もしくは無置換の1～2個の窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子（該硫黄原子は1もしくは2個の酸素原子で酸化されていてもよい。

）から選択される1～2個のヘテロ原子を含む単環性の5～7員の飽和複素環の2

価基を表し、

Zはアルキレンを表し、

Q^1 は、以下の置換基群から選択される任意の置換基、水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を表し、

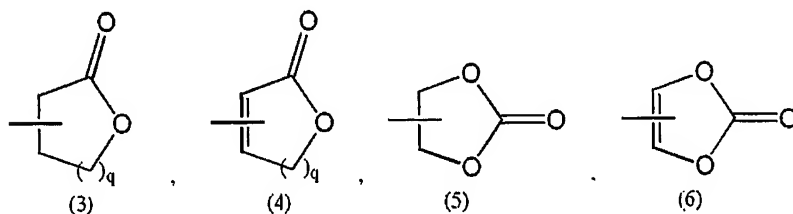
Q^2 は、以下の置換基群から選択される任意の置換基を表し、

mが0を表す場合 Q^1 は置換基を表し、

mが2を表す場合 Y^2 及び Q^2 は同一もしくは異なってもよい。

置換基群： $-\text{COOR}^{10}$ ； $-\text{COSR}^{10}$ ； $-\text{OCOOR}^{10}$ ； $-\text{OCOR}^{10}$ ； $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $-\text{OCONR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 R^{10} は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表し、 R^{11} 及び R^{12} は独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、又は置換もしくは無置換のアルキニル基を表すか、あるいは R^{11} 及び R^{12} が隣接する窒素原子と共に結合して、5～7員の含窒素複素環を形成していてもよい。）
；及び、以下の式（3）～（6）：

【化2】



（式中、 q は0～3の整数を表す。）から選択されるいずれかの基。]

で表されるアデニン化合物、それらの互変異性体、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用薬剤。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-283428
受付番号	50201454728
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 9月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 9月27日

次頁無

【書類名】 出願人名義変更届
【整理番号】 133018
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2002-283428
【承継人】
 【識別番号】 000183370
 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社
【承継人代理人】
 【識別番号】 100121588
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 五十部 穰
 【電話番号】 06-6466-5214
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 056546
 【納付金額】 4,200円
【提出物件の目録】
 【物件名】 譲渡証書 1
 【提出物件の特記事項】 手続補足書により提出する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-283428
受付番号	50301412598
書類名	出願人名義変更届
担当官	神田 美恵 7397
作成日	平成15年10月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 8月27日

【承継人】

【識別番号】 000183370

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100121588

【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号

住友製薬株式会社 知的財産部内

【氏名又は名称】 五十部 穰

特願2002-283428

出願人履歴情報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日

1990年 8月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名

住友製薬株式会社

特願 2 0 0 2 - 2 8 3 4 2 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 3 1 1 0 9]

1. 変更年月日 1 9 9 2 年 1 2 月 2 8 日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都港区虎ノ門二丁目 1 0 番 1 号
氏 名 株式会社日鉱共石
2. 変更年月日 1 9 9 3 年 1 2 月 8 日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都港区虎ノ門二丁目 1 0 番 1 号
氏 名 株式会社ジャパンエナジー